

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1957

THÈSE ^{N°} **462**
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Henri, Georges, André HEBERT

Né le 19 Juillet 1929 à Corte (Corse)

présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS DE LA COCCIDIOIDOMYCOSE
PULMONAIRE

Président : Monsieur BARIETY (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir - Delavigne
PARIS - VI*

1957

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:--

Année 1957

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Henri, Georges, André HEBERT

Né le 19 juillet 1929 à Corte (Corse)

--:--

Présentée et soutenue publiquement
le

--:--

A PROPOS DE LA COCCIDIOIDOMYCOSE
PULMONAIRE

--:--

Président : Monsieur BARIETY (Professeur)

--:--

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1957.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BENARD, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER E., OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET
 Membre de l'Institut
 ASSESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM
Anatomie	CORDIER
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux Sports }	CHAILLET-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie médicale, sociale	BERNARD J.
Carcinologie	N.
Chimie Médicale	JAYLE
{ Hôtel-Dieu	BROCQ
Cliniques Chirur. { Broussais	G. d'ALLAINES
{ Salpêtrière	MOULONGUET
{ Cochin	QUENU
Clinique chirurgicale répara- trice et orthopédique }	MERLE d'AU-
Clinique de Cardiologie	BIGNE
Clinique chirurgicale infan- tile et d'orthopédie }	MOUQUIN
Clinique chir. pleuro-pulmon.	FEVRE
Clinique de la Tuberculose	MONOD
Clinique de neuro-chirurgie	BERNARD E.
{ PETIT-	DUTAILLIS
Clinique de Puériculture	LELONG
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques }	DEGOS
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER
Clinique des maladies du systè- me nerveux }	ALAJOUANINE

Clinique des maladies des enf.	DEBRE
Clinique des maladies infect.	MOLLARET
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN
Clinique Gynécologique	F. BRENTANO BARIETY J. BESANÇON MOREAU de GENNES
Cliniques Médicales	DEBRAY
Clinique méd. hydro-climat. thér.	PASTEUR V.-R. LANTUEJOUL VARANGOT LACOMME
Cliniques obstétricales	VELTER
Clinique ophtalmologique	AUBIN
Clinique oto-rhino-laryngologique	HEUYER
Clinique psychiatrique infantile	COSTE
Clinique rhumatologique	DECHAUME
Clinique stomatologique	FEY
Clinique urologique	GIROUD
Embryologie	LAMY
Génétique	SOULIE
Histoire de la Méd. et de la Chir.	VERNE
Histologie	CATHALA
Hygiène et Clinique lère Enfance	JO ANNON
Hygiène et Méd. Préventive	DESOILLE
Médecine du Travail	PIEDELIEVRE
Médecine légale	GALLIARD
Parasitologie et hist. nat. méd.	MENEGAUX
Pathologie chirurgicale	LAVIER
Pathologie exotique	LENEGRE
Path. expérimentale et comparée	MERKLEN
Path. Hum. et Immun. exp.	DECOURT
Pathologie médicale	GARCIN
Path. et Thérap. générales	Julien MARIE
Pédiatrie sociale	HAZARD
Pharmacologie et matière méd.	DOGNON
Physico-chimie méd. (ch. t. pers)	BINET
Physiologie	STROHL
Physique médicale	RICHET
Problèmes alimentaires (c. t. pers)	DESGREZ
Radiologie médicale	PATEL
Technique chirurgicale	TURPIN
Thérapeutique	SENEQUE
Thérapeutique chirurgicale	LEMAIRE
Thérapeutique médicale	

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	(CABROL DEBEYRE DELMAS OLIVIER G. Melle GAU- THIER V. BUSSER GOUYGOU	Pat. Chir.	(DUBOST FAUREL FLABEAU GERMAIN GOSSET LAURENCE LORTAT-JACOB MATHEY OLIVIER (Cl) POILLEUX THOMERET VERNE (J M) MAURICE LOEPER POUVIER BOUDIN BRICAIRE BRISSAUD CASTAIGNE CONTE DEROT DOMART LAMOTTE LAROCHÉ MACREZ MILLIEZ PEQUIGNOT PERRAULT RAMBERT ROYER THIEFFRY TURIAF WOLFRAMM JOSEPH POLONOVSKI Cl. MOZZICONACCI Melle LEVY CHEYMOL BARGETON DEJOURS PARROT DJOURNO GOUGEROT KREIS
Ana. Path.	(CHRISTOL NEVOT BOURLIERE ETTORI POLONOVSKI J	Pat. expé- riment.	(MAURICE LOEPER POUVIER BOUDIN BRICAIRE BRISSAUD CASTAIGNE CONTE DEROT DOMART LAMOTTE LAROCHÉ MACREZ MILLIEZ PEQUIGNOT PERRAULT RAMBERT ROYER THIEFFRY TURIAF WOLFRAMM JOSEPH POLONOVSKI Cl. MOZZICONACCI Melle LEVY CHEYMOL BARGETON DEJOURS PARROT DJOURNO GOUGEROT KREIS
Bactério- logie	(DUPERRAT TUCHMANN BULLIARD COUJARD N...		
Biol. méd.	CORNET		
Chimie méd.	(BOYER DEPARIS BASTIN DEROBERTE GAULTIER HADENGUE DAVID LHERMITTE GRASSET LE LORIER LEPAGE MERGER MORIN RAVINA ROBEY BREGEAT DESVIGNES JUDET AUBRY MADURO BRUMPT CHABAUD ABOULKER BARCAT BAUMANN CAUCHOIX	Pat. méd.	
Dermato-syphil.			
Embryologie			
Histologie			
Hydrologie			
Hygiène			
Mal. infect.			
Médecine)			
légale et)			
du Trav.)			
Neurochir.			
Neurologie			
Obstétrique			
Ophtalmo- logie		Pédiatrie	
Orthopédie		Pharmacol.	
Oto-rhino- laryngo.)		Physiol.	
Parasito.		Physique	
Parasito.col.		médicale	
Pat. chir.		Pneum. phtis.	

	MM.		MM.
Psychiatrie	(BARUK PICHOT	Stomato	(CHAPUT Mme CERNEA
Psych. infant.	MICHAUX	Urologie	KUSS
Rhumatologie	DELBARRE	Thérapeut.	CHASSAGNE

III... PROFESSEURS HONORAIRES
et AGREGES RAPPELES à l'EXERCICE
pour le Service des Examens.

MM. GATELLIER, LE LORIER, VAUDESCAL.

IV... PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chir.	(AMELINE HUGUIER LEGER PADOVANI ROUX	Urologie	(COUVELAIRE BROUET DREYFUS FAUVERT
	(RUDLER SICARD	Clinique mē.	(HAGUENAU HAMBURGER KOURILSKY
	Clinique } (ECALLE obstét. } (MYER		(MARCHAL SOULIE
	Clinique } (OFFRET ophtal. } (RENARD		

Secrétaire de la Faculté M. MOREL
Secrétaire-Adjoint Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef Dr HAHN
Conservateur Melle GOICHON
Bibliothécaires (Melles DUMAITRE
LE NOIR
METIN
QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans
les dissertations qui lui seront présentées,
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur don-
ner aucune approbation ni improbation.

A la Mémoire de ma Grand'Mère

A mes Parents

A mes Soeurs

A mes Oncles et Tantes

A mon Beau-Frère

A mes Cousins

A ma petite Nièce

A ma Famille

A mes Amis

A mes Collègues d'Internat



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551514_0072

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur BARIET

Professeur de Clinique Médicale à
la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôtel-Dieu
Membre de l'Académie Nationale
de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

Il a bien voulu nous accorder
le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression
de notre profonde reconnais-
sance et de notre respec-
tueuse admiration.

A nos Juges

A nos Patrons

Madame le Docteur J. FRANCHINI

Chef de Service de Médecine (Femmes)
à l'Hôpital Mohamed V de Meknès

Monsieur le Docteur G. FRANCHINI

Phtisiologue des Hôpitaux de Meknès

Monsieur le Docteur BESSI

Chirurgien de l'Hôpital Mohamed V de
Meknès

A nos Maîtres des Hôpitaux de Paris

A nos Maîtres des Hôpitaux du Maroc

A S.E. le Docteur FARAJ

Ministre de la Santé de
l'Empire Chérifien

A Monsieur le Docteur MESSERLIN

Secrétaire Général du Ministère de
la Santé publique du Maroc

A PROPOS DE LA COCCIDIOIDOMYCOSE
PULMONAIRE

— 8 —

AVANT-PROPOS

Il existe une mycose provoquée par un champignon de la famille des Phycomycètes ; *Coccidioides immitis* Rixford et Gilchrist.

Le parasite peut emprunter une forme saprophyte, et une forme pathogène. On le trouve chez les aviaires. En ce qui concerne la mycose humaine, elle paraît exceptionnelle en Europe, alors qu'en Amérique, elle existe de façon endémique dans de nombreuses contrées. Aussi les auteurs américains peuvent-ils déjà faire état de statistiques importantes et attachent-ils un intérêt croissant à cette affection.

La mycose peut se localiser à un viscère, elle peut affecter un os, elle peut aussi revêtir la forme disséminée. Mais dans près des trois quarts des cas reconnus, c'est de coccidiose pulmonaire qu'il s'agit.

Or, cette localisation, outre sa gravité, offre un intérêt du fait que son diagnostic différentiel, peut être délicat avec la tuberculose, et surtout le granulome, le tuberculome pulmonaire. On a d'ailleurs signalé des cas d'associations de coccidiose pulmonaire et de tuberculose de même localisation.

La rareté de cette mycose dans notre pays ne nous paraît pas une raison suffisante pour faire le silence sur cette affection. Avec les constants échanges

qu'assurent des moyens de transport toujours plus rapides, nulle région ne peut se dire à l'abri d'une affection. Et il n'est pas impossible que dans un proche avenir, des cas de coccidiomycose soient également observés en France.

Coccidiose ou coccidiomycose dans les formes disséminées, généralisées, granulome coccidiomycotique, lorsqu'il s'agit d'une lésion circonscrite, tels sont les termes habituellement utilisés pour désigner les manifestations pathologiques dues au *Coccidioides immitis*.

Sous sa forme saprophyte, le champignon se présente comme une masse de mycelium présente dans la nature et dans les milieux de culture, alors que la phase parasitaire se fait sous forme d'une endospore, ou sphérule, qui se développe dans les tissus animaux. Dans certaines conditions, on a pu obtenir les sphérules dans les milieux de culture, alors qu'inversement les mycelles ne s'observent pas dans les tissus de l'hôte. Et cependant, DIESE a récemment observé la forme mycélienne dans les séquelles de lésions pulmonaires qui avaient elles-mêmes évolué sous forme de granulome chronique dans un cas, de caverne dans l'autre.

Ce sont là précisément, les deux formes anatomopathologiques qu'empruntent le plus fréquemment les déterminations pulmonaires de cette mycose, risquant tant par la symptomatologie clinique que par les images radiologiques, de provoquer des confusions avec la tuberculose pulmonaire. Les traitements étant différents, on voit tout l'intérêt d'un diagnostic exact porté précocement.

Actuellement, la maladie sévit de façon endémique dans certaines régions de l'Amérique du Nord, Californie du Sud, Arizona, New Mexico, Texas occidental. Mais de plus en plus on en signale des cas dans d'autres régions.

On avait observé une infection respiratoire s'associant parfois à un érythème noueux, et que l'on désignait par les termes de "Valley fever", "Joaquin fever", "California fever". Ce n'est qu'en 1937 que les rapports de causalité de cette pneumopathie avec le granulome coccidioidien ont été établis. Jusque là, on avait pensé que la coccidioidose, terme qui ne désignait que la forme disséminée ou granulomateuse, était régulièrement mortelle. Par la suite, on dut constater que la majorité des habitants des régions endémiques donnaient des réponses positives au test cutané pratiqué avec l'agent pathogène. Et seuls quelques uns de ces habitants sont porteurs de lésions pulmonaires, cavernes, pneumonie, élargissement de l'ombre médiastinale, épanchement pleural.

Quant à la forme disséminée, elle semble rare, et l'on admet qu'un cas sur 500 prend cette évolution, sans doute par réinfection endogène. Tous les organes peuvent être atteints ; on a longtemps admis que seul le tractus digestif était rebelle à ces déterminations. En fait, il existe des cas de mycose hépatiques et péritonéales.

On a décrit des lésions cutanées, des atteintes cérébrales et méningées, osseuses. Mais les deux formes les plus importantes sont certainement d'une part les localisations pulmonaires, d'autre part les formes disséminées.

Avant d'étudier plus en détail les lésions pulmonaires, nous passerons donc rapidement en revue les formes extra-pulmonaires, en particulier les mycoses disséminées, généralisées, qui risquent de poser de difficiles problèmes diagnostiques si l'on ne pense pas à rechercher le germe pathogène et à effectuer des cutiréactions.

Nous envisagerons alors les localisations pulmonaires, qui représentent, selon les statistiques établies, plus de 72 pour 100 des coccidioses. Nous verrons qu'il existe des formes circonscrites que l'on a parfois traitées avec succès par l'exérèse, la lobectomie ; des formes plus diffuses, ou inopérables, pour lesquelles diverses thérapeutiques ont été tentées avec des résultats divers.

Sous forme de masses de mycélium, le parasite a pu être retrouvé dans les expectorations des malades ; cependant, jusqu'à plus ample informé, il ne semble pas que la maladie soit transmissible d'homme à homme.

LES LOCALISATIONS EXTRA-PULMONAIRES

—:—

Certains auteurs indiquent que tous les viscères sont susceptibles d'être le siège de lésions mycosiques par Coccidies, avec une forte prédominance pour les déterminations pulmonaires, mais que le tractus digestif échappe à ces atteintes. Dans la littérature cependant, on a signalé des infections péritonéales, et, surtout, hépatiques.

Les téguments peuvent présenter des mycoses cutanées relevant de cet agent pathogène.

Le système nerveux central n'échappe pas davantage à l'infection, et des déterminations méningées et encéphaliques ont été parfois constatées lors des examens nécropsiques.

On a jusqu'ici fort peu insisté sur les formes osseuses de la maladie. Et, cependant, DYKES et ses collaborateurs en ont récemment rapporté vingt six cas.

Ces auteurs ont tout d'abord regretté le manque d'informations concernant la morbidité et la mortalité de la coccidioidomycose, affection qui, pour eux, est d'évolution chronique, se limitant d'elle-même, se terminant rarement par la mort, à moins d'une généralisation à tout le squelette ou à tout l'organisme à partir du foyer osseux primitif.

C'est en Californie que ces 26 cas de mycose osseuse de l'enfant ont été observés, tous diagnostiqués par les cuti-réactions, les épreuves sérologiques, les frottis, les cultures, et, éventuellement, par les constatations anatomopathologiques dans les cas mortels.

Il s'agit d'une lésion de type ostéolytique, analogue à celle qui a été observée chez l'adulte, et qui peut apparaître unique, ou multiple. Le foyer osseux peut demeurer isolé, ou être secondaire ou associé à une détermination cutanée, ou pulmonaire. L'évolution en est généralement chronique, avec un pronostic relativement bon en ce qui concerne la guérison. Cependant, il n'est pas rare de constater une infiltration du parenchyme pulmonaire précédant la lésion osseuse, et au moment où celle-ci a atteint son acmé, on peut ne plus constater au niveau du poumon qu'une adénopathie résiduelle.

Dans les régions d'endémie, la coccidioi-domycose osseuse n'est pas rare ; mais en dehors de ces zones, elle n'est pas assez exceptionnelle pour ne pas être retenue parmi les causes possibles des affections ostéolytiques de l'enfance. Le diagnostic sera orienté par la notion d'un voyage dans ces régions d'endémie, ou par le séjour antérieur du malade dans les zones reconnues endémiques.

Une place particulière doit être faite aux formes ostéomyélitiques dont LAMPHIER a rapporté une observation. Il s'agissait d'ostéomyélite localisée qui devait entraîner l'amputation du membre inférieur droit.

Dans les formes disséminées, on peut se trouver devant un tableau anatomoclinique

rappelant de très près la miliaire tuberculeuse. FALKINBURG a observé, chez un homme de 49 ans, un début par arthralgies et céphalée aiguës, précédées par une phase de quelques mois marquée de malaises vagues. A l'hospitalisation on notait de la pâleur, de l'agitation, de la fièvre, des tumeurs articulaires douloureuses, en particulier au niveau du pied gauche où la lésion devait s'ulcérer et suppurer par la suite ; des râles sur les deux champs pulmonaires. Les cultures à partir du pus prélevé au niveau de la lésion ouverte donnèrent un champignon rapidement développé sur agar-sang. Ce même agent pathogène fut retrouvé à deux reprises dans les hémocultures.

L'état général s'aggrava rapidement, et la mort survint deux semaines après l'hospitalisation. A l'autopsie, on devait constater la présence d'innombrables indurations en grains de plomb au niveau des poumons, ce même aspect se retrouvant dans les deux reins, la rate, les surfaces viscérale et pariétale du péritoine. L'examen histologique devait révéler la présence de sphérules typiques de Coccidies immitis avec endospores en petits amas granulomateux, et cela au niveau des poumons, du foie, de la rate, des surfaces péritonéales, des surrénales, du pancréas, des reins, de la moelle osseuse, des côtes et des vertèbres lombaires. On put donc porter avec certitude le diagnostic anatomopathologique de coccidioidomycose disséminée avec atteinte des deux poumons, du péritoine, du foie, de la rate, du pancréas, des reins, de la moelle osseuse.

L'étude mycologique des coupes montra l'identité des éléments fungiques ; l'injection d'une culture dérivée d'une hémoculture.

culture positive au cobaye devait entraîner la mort de l'animal en dix jours. L'autopsie montra la présence de nombreux petits nodules blanchâtres, sphérules typiques de coccidie immitis avec endospores, surtout présents dans les granulomes.

Sans l'issue fatale, sans l'autopsie, le diagnostic eût ici été celui de tuberculose miliaire aiguë. Dans le cas de FALKINBURG, ce diagnostic avait encore été facilité par la positivité des hémocultures, ce qui n'est pas courant chez ces malades. De plus, cet auteur insiste sur les risques courus par le personnel de laboratoire dans la manipulation de matériel infecté par le germe qui nous occupe ; or les examens sont généralement faits dans la parfaite ignorance de la véritable nature de l'infection.

Voici encore un autre travail consacré à ces formes disséminées considérées, peut-être à tort, comme rares. En fait, tous les habitants ou du moins la grande majorité d'entre eux qui séjournent dans les régions d'endémie présentent des tests cutanés positifs au parasite. Mais peu d'entre eux présentent des lésions pulmonaires radiologiques. Il n'en reste pas moins que l'on continue à admettre que sur 500 cas de coccidioidomycose, 1 seul se généralisera, sans doute par réinfection endogène. Sur les trois cas rapportés par CHAPNICK, deux comportaient également une détermination cérébrale, le troisième, des lésions nécrosées disséminées. En cas de granulomes méningés, l'éosinophilie du liquide céphalo-rachidien peut constituer un signe diagnostique intéressant. Mais ces formes à localisation méningée et à généralisation risquent d'en imposer pour

une tuberculose, une tumeur du cerveau, une lymphoblastose.

SNAPPER a observé six cas de forme disséminée chez des hommes entre 22 et 41 ans, et un dernier cas chez un petit garçon de neuf ans. Le traitement, qui donne lieu aux mêmes difficultés que le diagnostic, a fait appel au 2-hydroxystilbamidine, par voie intra-veineuse, à des doses variant entre 150 et 225 mg, avec un total entre 8 et 23 g. Aucun effet curatif n'a été observé, mais dans cinq cas sur sept on a obtenu une suppression plus ou moins totale des symptômes subjectifs et objectifs, avec souvent augmentation pondérale et reprise d'une activité normale. On a obtenu en particulier une bonne rémission de la méningite coccidioidienne par de fortes doses du produit, et un total de 23 g. L'amélioration clinique n'apparaît que deux à six mois après la fin du traitement, ce qui s'expliquerait par le dépôt du médicament et son action retardée. Mais même en cas d'amélioration clinique nette, les réactions sérologiques, les signes de régression de l'infection n'ont pas indiqué une évolution nettement favorable, et dans deux cas la maladie a été mortelle assez rapidement.

Un cas de coccidioidomycose disséminée a été traité par LAMB à l'aide de testostérone : il s'agissait de déterminations à la fois pulmonaires, cutanées et lymphatiques. Le complément de fixation avait permis de porter le diagnostic exact, alors que les tests cutanés étaient demeurés négatifs : signe pronostique défavorable, indiquant une anergie marquée vis-à-vis de l'infection. 10 mg de testostérone associés à un traitement sulfamidé devaient

entraîner en cinq mois la cicatrisation de toutes les lésions, excepté une adénopathie cervicale suppurée, très réduite cependant par le traitement. Les autres ganglions avaient disparu, ou avaient considérablement diminué. Il en fut de même des ganglions hilaires tandis que le poids du malade s'était augmenté de 16 kg, la dose quotidienne de méthyltestostérone, qui avait été rapidement élevée à 200 mg, fut réduite à 100 mg, à la suite de quoi des adénopathies antérieurement guéries se ramollirent à nouveau et suppurèrent, tandis que les clichés thoraciques montraient une poussée hilaire. En relevant la dose à 150 mg par jour, l'état local et général s'amenda à nouveau. Le seul incident de l'hormonothérapie mâle est une créatinurie modérée et un certain degré de gynécomastie.

Chez l'enfant enfin, ces formes disséminées ont été observées à plusieurs reprises, imposant, selon les localisations prédominantes, des diagnostics erronés d'affections malignes, de maladie de Hand-Schüller-Christian, d'ostéomyélite chronique, de lymphome médiastinal. Les localisations ont frappé électivement les os, la peau, les poumons, les méninges, tout en se constituant de façon généralisée mais à bas bruit, au niveau de tous les autres systèmes, sauf les voies digestives. Pour préciser la cause des manifestations anatomocliniques observées, les tests spécifiques, y compris les réactions cutanées, la détermination du titre des anticorps pour le complément de fixation, les biopsies, les cultures, l'inoculation à l'animal, l'examen direct des prélèvements, ont dû être mis en oeuvre. Le traitement a consisté en vanillate éthylique à raison de 1 g/kg de poids du corps par

jour pendant quelques semaines. Des concentrations sanguines de 30 à 40 mg/100 cc ont été obtenues et bien tolérées. Les lésions granulomateuses cutanées se sont taries, les lésions ostéolytiques se sont comblées, le titre du complément de fixation s'est abaissé, permettant de compter sur une guérison clinique et biologique. L'acide para-aminobenzoïque à la dose de 1 g/kg de poids du corps par jour pendant six jours a été bien toléré par un autre petit malade, mais n'a pas été suivi de résultat. Enfin, la thiomycétine à raison de 40 mg/kg de poids du corps a été efficace pendant le temps de son administration, mais à la cessation du traitement, les diverses manifestations sont réapparues, pour s'estomper à la reprise du médicament. In vitro, le vanillate d'éthyle a été efficace en inhibant la croissance saprophytique de *Coccidioides immitis* en milieu de Sabouraud à la concentration de 400 mcg par cm³ ; l'acide para-aminobenzoïque in vitro est actif à la concentration de 1,200 mcg par cm³. Par contre, quelle qu'en soit la concentration, la thiomycétine n'a pas inhibé la croissance fungique.

Ainsi, l'infection généralisée ou disséminée par les coccidies pose de très difficiles problèmes à la fois diagnostiques, et thérapeutiques.

Voyons maintenant comment se posent ces problèmes dans le cas de localisations pulmonaires, les plus fréquentes, mais aussi de pronostic généralement très sérieux.

LES LOCALISATIONS PULMONAIRES

- : -

Le poumon est atteint dans une très grande majorité des cas par l'infection fongique qui nous occupe, soit que cette localisation s'associe à d'autres dans les formes disséminées, soit qu'elle demeure isolée, risquant alors d'en imposer pour une tuberculose pulmonaire, miliaire, ou excavée.

Les auteurs qui ont réuni de nombreux cas de coccidiomycose pulmonaire distinguent la forme médicale, concernant des lésions disséminées dans les champs pulmonaires, et la forme chirurgicale, réalisant de véritables tuberculomes susceptibles d'être excisés.

Dès 1949, GREER et ses collaborateurs faisaient état de 13 cas de coccidioïdomycose pulmonaire en foyers ; FORSEE en 1954 en avait observé 50 cas.

L'agent étiologique est toujours *Coccidioides immitis*, qui se reproduit dans les tissus par endosporulation. La porte d'entrée est aérienne, et c'est par inhalation que le parasite pénètre dans les bronches. Si l'évolution se fait sur le mode aigu, on assiste à une symptomatologie d'infection respiratoire avec signes radiologiques de pneumonie. A partir de

ce moment, plusieurs évolutions peuvent se produire. Il semble que dans presque tous les cas (98 %) le foyer pneumonique évolue vers la résolution totale, laissant pour seule séquelle de petites taches calcifiées au niveau du parenchyme pulmonaire et du hile, et une réponse positive aux réactions cutanées. Pour FORSEE, 2 % au plus des malades vont avoir une lésion caséuse en foyer, solide, ou excavée. Pour que ce mode évolutif ait lieu, il faut sans doute qu'une considérable quantité de micro-organismes se soit déposée en un point du parenchyme pulmonaire, y déterminant une réaction sévère avec nécrose et caséification trop importante pour permettre aux tissus de les surmonter. L'évolution clinique peut alors se faire par une dissémination étendue à tout l'organisme, éventualité dont la fréquence est estimée à 1 cas sur 1.000, et qui est grevée d'une mortalité de 50 pour 100 environ. Cette dissémination peut se produire sur trois modes différents :

- la pneumonie aiguë initiale va évoluer lentement, mais inexorablement vers la dissémination ;

- après une évolution vers la résolution apparente du foyer, celui-ci va se réactiver, et donner lieu à la dissémination sur le mode de la réinfection pulmonaire endogène décrit par FORBUS ;

- on peut enfin admettre que la dissémination se fasse à partir d'un foyer chronique.

Ce que les auteurs américains ont appelé la forme chirurgicale représente donc 2 pour 100 seulement des cas, dans lesquels la lésion pulmonaire reste localisée, solide ou excavée. Ces formes sont surtout

vues en dehors des zones d'endémie : FORSEE en a réuni 50 cas qui ont été opérés. Le recrutement même de ces observations, dans l'Armée, limite les circonstances étiologiques observées. Il s'agissait de 47 hommes et de 3 femmes, entre 18 et 45 ans, en moyenne 29 ans. Dans 44 cas, il existait des antécédents de séjour dans des régions d'endémie. Dans dix cas, aucun signe de la maladie n'avait été noté. Dans cinq cas, on ne nota que des manifestations aiguës. Dans 22 cas, que des manifestations chroniques. Dans 13 cas, aux phénomènes aigus avaient succédé des manifestations chroniques. Ce n'est que dans 18 observations qu'a eu lieu une phase pulmonaire aiguë, se situant lors du séjour en zone endémique, et traduisant le stade pneumonique de la maladie.

Sur 18 évolutions aiguës, on a noté de la fièvre dans 13 cas, de la toux dans 11 cas, des douleurs dans 7 cas, un malaise dans 4 cas, des frissons dans 3 cas, des hémoptysies dans 2 cas, des expectorations type vomique dans 2 cas.

Les formes chroniques avaient duré une moyenne de 16 mois lors de l'hospitalisation. Elles avaient été marquées par de la toux, à peu près constante, des douleurs dans un tiers des cas, des hémoptysies et une perte pondérale également dans un tiers des cas, de la fatigue, de la fièvre, une sensation de faiblesse, dans un cas sur cinq, la dyspnée étant rare (10 % des cas). L'état chronique n'a jamais été vraiment sérieux. Dans la moitié de ces cas, les clichés pulmonaires ont révélé l'existence d'une lésion arrondie, vraisemblablement solide, mais pouvant ultérieurement s'excaver. En dehors de ce foyer, le parenchyme apparaît sur les clichés comme indemne, sauf excep-

tionnellement un aspect d'infiltration apicale, un certain élargissement de l'image hilare. En réalité, les examens anatomopathologiques ont montré que la lésion solide pouvait être mal définie, et accompagnée d'une réaction parenchymateuse l'entourant, et aussi de nodules secondaires. Dans la série de FORSEE, la lésion était solide dans 17 cas, excavée dans 30 cas. Le plus souvent alors, il s'agit d'une caverne pseudokystique, discrète, à paroi mince, sans réaction parenchymateuse d'accompagnement. Cependant, il existe des cas dans lesquels la cavité est irrégulière, et de grande dimension. Généralement, périphérique, la caverne peut siéger dans n'importe quel lobe, et s'accompagne parfois d'une légère accentuation hilare.

La bronchoscopie ne donne pas souvent de lésions bronchiques locales : sténose, ulcération, saignement, exsudat purulent, lésions trouvées par FORSEE dans 5 cas seulement ; sur 50 observations, ces lésions bronchiques ont concerné 4 fois le type solide et 1 fois le type excavé. Elles ont toujours siégé au niveau de l'orifice du lobe correspondant à la tumeur mycotique.

Le test cutané n'a été positif que dans 67 % des cas ; il serait donc souhaitable d'en améliorer la technique et la lecture, afin de lui faire approcher la positivité de 100 %. Les réponses sont plus souvent positives dans le cas de lésions excavées.

Sur cette série de 50 cas, FORSEE n'a établi de diagnostic pré-opératoire exact que dans 15 cas. L'analogie du tableau clinique avec celui d'une tuberculose a entraîné un traitement antituberculeux chez 25 malades, soit 50 % des cas.

Il faut savoir que pour une coccidioidomycose pulmonaire excavée il y a 700 cavernes tuberculeuses.

Ces 50 malades ont été traités chirurgicalement sans mort opératoire ou post-opératoire :

Une résection en coin a été faite dans 19 cas de lésions solides et dans 6 lésions excavées :

- Une lobectomie dans un cas de lésion solide et 19 cavernes :

- une résection segmentaire a été faite dans 3 cas de lésions excavées :

- une lobectomie et une résection segmentaire ont été faites dans deux cas de lésions excavées.

Le mode et l'étendue de l'exérèse ont été décidés per-opératoirement, selon la lésion trouvée, ses dimensions, son siège, sa nature solide ou excavée, l'atteinte du parenchyme environnant, la présence de nodules satellites.

Des 44 malades suivis pendant une moyenne de trois ans, 37 ont été complètement guéris : 5 ont présenté des symptômes légers, douleur de la paroi thoracique, dyspnée, toux, mais autorisant une vie professionnelle normale ou subnormale.

Deux malades seulement étaient encore incapables d'une vie active normale; Des complications post-opératoires peuvent survenir sous forme d'extension contrôlée de l'infection mycotique, d'excavation récidivante, de fistule bronchopleurale et de bronchiectasie, voire même empyème fongique surinfecté par un germe microbien.

Dans le cas de lésions circonscrites non opérées, on peut redouter la rupture dans l'espace pleural, la constitution d'une fistule bronchopleurale, d'un pneumothorax, d'un empyème mixte. On est alors amené à intervenir sous forme de décortication pleurale, résection pulmonaire, thoracoplastie. A l'inverse de ce qui s'observe en phthisiologie, il ne semble pas que les lésions cavitaires par coccidioidomycose bénéficient de la collapsothérapie. Il s'agit de lésions d'évolution chronique, toujours capables de s'ouvrir et de demeurer ouvertes et de dimensions identiques pendant des années (9 ans dans un cas publié). Il est rare qu'un tel foyer donne lieu à une dissémination ultérieure, et le cas de KURZ paraît assez unique dans son genre. Cependant, bien des processus peuvent donner lieu à la généralisation de l'infection : atteinte des ganglions lymphatiques ; avec communication bronchique et ulcération, et aussi effraction des vaisseaux, autant de voies ouvertes à la dissémination lymphogène, bronchogène, hémotogène. On a pu constater que les micro-organismes fungiques demeurent vivaces à l'intérieur de ces lésions chroniques localisées pendant des années : 15 ans dans l'observation de COX et SMITH concernant un granulome pulmonaire à coccidiomyces stabilisé. Ces lésions focales demeurent des sources potentielles permanentes d'infection généralisée. Aussi longtemps que persiste un tel foyer pulmonaire primitif, le risque de dissémination de la mycose demeure important.

Après avoir réservé le traitement chirurgical aux cas s'accompagnant de symptômes graves et pénibles, FORSEE et PERKINS sont arrivés à admettre que toute lésion

limitée excavée et sans traduction clinique devait être excisée. Des lésions paraissant solides doivent de même être traitées radicalement chaque fois que le diagnostic étiologique peut en être posé, ou si, au contraire, ce diagnostic étiologique devient nécessaire.

La surinfection de ces cavités provoque toute une symptomatologie de fièvre, en accès, perte pondérale, expectoration abondante, et hémoptysies répétées généralement peu volumineuses, mais ayant un retentissement fâcheux sur le moral du malade. L'exérèse est également commandée devant des cavernes géantes, bloquées, devant des lésions associées à un cancer, des bronchiectasies, une possible tuberculose. Il faut intervenir pour éviter la catastrophique rupture de la cavité, la fistule bronchopleurale, le pneumothorax, l'empyème, le collapsus pulmonaire. Dernière indication de l'exérèse enfin, l'échec du repos au lit, du traitement médicamenteux, de la collapsothérapie qui comble rarement la cavité, les moyens conservateurs qui n'amènent pas la fonte des lésions solides.

°°°

ALZNAUER a pu observer de nombreux cas de séquelles pulmonaires secondaires à la pneumonie aiguë par coccidioides immitis. Il s'agit de lésions focales qui persistent, de façon temporaire ou permanente, au sein du parenchyme après résolution du foyer pneumonique, et cela sous forme de :

- granulome solide fibrocaséux;
- granulome fibrocaséux excavé ;
- cicatrice fibreuse linéaire ;

Le troisième type représente la guérison finale et n'a plus de signification clinique. Dans les deux autres types, l'évolution ultérieure doit être surveillée. La lésion peut être découverte sur les clichés, sans donner de traduction clinique, et même sans avoir été précédée d'une phase reconnue de pneumonie, aiguë. Dans de tels cas, rien ne permet de préciser l'origine de ces nodules, et c'est pourquoi on procède à leur résection.

Lorsqu'une phase pneumonique aiguë a ouvert la scène, on peut penser à une infection mycosique ; mais les cultures d'expectoration peuvent demeurer négatives. On verra souvent chez de tels malades se répéter des épisodes de toux, d'hémoptysies, de fébricule, et une image cavitairé persister sur les clichés pendant des mois et des années.

Dans ces cas douteux, les tests sérologiques sont utiles mais ne sont positifs de façon indubitable que dans une partie des cas seulement. Les tests cutanés sont généralement plus éloquents. Mais ils peuvent être simultanément positifs pour l'histoplasmosé et pour la tuberculine. Ce n'est vraiment que la découverte du parasite fungique dans l'expectoration ou la suppuration des lésions cutanées qui permettra dans les cas douteux d'affirmer le diagnostic étiologique. Ces lésions focales résiduelles constatées après la phase pneumonique aiguë peuvent demeurer stables et inoffensives, bien que les granulomés puissent s'excaver et les cavernes devenir solides si elles sont coupées de leur communication avec la bronché correspondante. La guérison ne peut donc pas être considérée comme absolument solide et définitive.

ZIMMERMANN affirme bien que les porteurs de granulomes focaux à Coccidies bénéficient d'un pronostic excellent. Mais si la dissémination est improbable, encore faut-il que la nature étiologique du "tuberculome" ait été établie, car d'elle dépendent le traitement et le pronostic.

Or, sur 35 "tuberculomes" excisés chirurgicalement, ZIMMERMANN a compté :

- six fois, la présence de B.K.
- trois fois, la présence de coccidioides,
- dix neuf fois la présence d'histoplasmes,
- sept fois, aucun micro-organisme responsable n'a pu être trouvé.

Les porteurs de tels granulomes sont traités pré-opératoirement comme des tuberculeux. Mais une telle attitude doit être remise en question, puisque les tuberculomes peuvent être d'origine non bactérienne, et parfois mycotiques.

COTTON ne paraît pas partager l'optimisme des autres auteurs en ce qui concerne le pronostic de la coccidioidomycose pulmonaire, et les complications de cette localisation lui semblent constituer un véritable "problème national" pour les Etats-Unis. A la suite de la dernière guerre et des brassages de population, la maladie a fait de grands progrès par suite du nombre d'individus ayant séjourné dans les régions d'endémie. Si la coccidioidomycose pulmonaire peut avoir une évolution infra-clinique, il faut, dit cet auteur, compter avec ce qu'il appelle ses complications, apparues sous forme de séquelles à la suite de la phase d'infection aiguë : adéno-pathie hilare très volumineuse, coccidioma, épanchement pleural, bronchiectasies, fi-

brose pulmonaire, excavation, et dissémination. COTTON a réuni 750 cas de coccidioidomycose pulmonaire, dont 100 ont dû être opérés. L'intervention a été décidée pour l'une des indications suivantes :

- caverne géante,
- caverne secondairement infectée,
- caverne à soupape,
- caverne rompue, entraînant un épanchement pleural, un pneumothorax spontané, un empyème, une fistule bronchopleurale, un poumon collabé ;
- coccidioma ;
- hémoptysie grave ou persistante.

La lésion excavée peut se combler dans les cinq ou six mois qui suivent la résolution du foyer pneumonique, mais jamais au-delà : c'est dire qu'il faut laisser un intervalle de six mois après la fin de la pneumonie et avant de prendre une décision opératoire. Il faut tenter de localiser pré-opératoirement la caverne afin de décider si une résection limitée est ou non réalisable. On fera également une bronchographie afin d'établir la présence ou l'absence de bronchiectasies associées à la caverne ou dans la zone infectée. Ce n'est que six semaines après cet examen que l'intervention est faite par COTTON, selon les techniques appliquées aux autres lésions pulmonaires. Le diagnostic étiologique doit être précisé avant ou après l'exérèse, par l'épreuve de la fixation du complément, l'examen de l'expectoration, les cultures et inoculations, l'examen histologique.

FIESE et ses collaborateurs se sont efforcés de rechercher les parasites fungiques dans l'expectoration et les tissus de leurs 98 malades. Nous avons vu que dans

la nature et dans les milieux de culture, la forme saprophyte était celle d'une masse de mycelium, la forme parasite étant un endospore ou sphérule. Ces derniers peuvent parfois apparaître dans les milieux de culture, mais non pas dans les tissus vivants de l'hôte infesté. Et cependant il existe des exceptions à cette règle, puisque FIESE et ses collaborateurs ont observé des hyphae de *Coccidioides immitis* au niveau de deux lésions résiduelles pulmonaires bénignes, une caverne chronique et un granulome chronique. Sur 98 malades atteints de coccidioidomycose, 17 ont présenté des lésions pulmonaires persistantes ne donnant pas lieu à la dissémination : 9 fois la lésion était excavée, 8 fois elle affectait le type granulome. Des formes mycéliales de *Coccidioides immitis* ont été observées dans l'expectoration de quatre des neuf malades porteurs de lésions excavées, ce qui n'avait pas encore été signalé. Une résection ou une lobectomie a été pratiquée chez 12 malades, huit fois pour caverne et quatre fois pour granulome.

L'examen histologique des pièces opératoires a permis de mettre en évidence des formes mycéliennes dans trois lésions excavées et dans trois granulomes. On les trouve surtout à la surface de la paroi d'une caverne ou à l'intérieur des débris nécrotiques du granulome. Avec la coloration appropriée par exemple de Hotchkiss-Mac Manus, il est probable que l'on observera avec une fréquence croissante ces formes dans les tissus et l'expectoration des malades.

Théoriquement, la présence des myces dans l'expectoration des malades doit faire redouter la contagiosité de la mycose. Au-

cune observation de cette nature n'a encore été mentionnée.

°
° °

Ces dernières années, dans les différents pays l'on a insisté sur la recrudescence des cas de mycose, la gravité possible de ceux-ci lorsque des localisations viscérales ou des disséminations hémato-gènes ou lymphogènes se produisaient. On avait même cherché à incriminer les thérapeutiques antibiotiques qui, en stérilisant les milieux digestifs, permettaient la prolifération et la transformation de certaines levures pathogènes.

En ce qui concerne plus particulièrement le *Coccidioides Immitis*, il semble que dans certaines régions des Etats-Unis la multiplication des infestations devienne en effet alarmante. Formes radiologiques pures, sans traduction clinique, ou au contraire évolutions cliniques graves, il paraît dans les deux éventualités nécessaire de préciser le diagnostic étiologique des lésions ou des symptômes observés. Or, trop souvent, des erreurs sont commises, entraînant la mise en oeuvre de traitements inutiles et inopérants, décidés en particulier sur la foi d'un diagnostic de tuberculose.

De fait, l'aspect radioclinique de cette mycose, le plus souvent de détermination pulmonaire, permet cette confusion. Celle-ci n'en est pas moins regrettable. Des tests spécifiques, fixation du complément, cuti-réactions, recherches du germe fongique dans l'expectoration, les tissus, doivent par leur convergence permettre un diagnostic exact.

Le traitement médical, qui s'offre sous des formes diverses, donne des résultats inconstants, et souvent ne survivant pas à son arrêt. Les lésions pulmonaires bien délimitées, granulomateuses ou excavées, commandent l'exérèse six mois au moins après la fin de la phase aiguë : car la résection ou la lobectomie assurent la guérison, évitent les complications, et permettent de confirmer le diagnostic.

CONCLUSIONS

-:-

I.- De nombreux cas de mycoses dues à *Coccidioides Immitis* ont été observés ces dernières années dans différentes régions des Etats-Unis. Cette affection est pratiquement inconnue en Europe, mais si jusqu'ici des faits de contamination d'homme à homme n'ont pas été signalés, on n'en peut pas moins redouter une extension de la maladie à partir des zones d'endémie existantes.

II.- Les sujets vivant dans les régions d'endémie peuvent être porteurs de lésions pulmonaires radiologiques sans traduction clinique. Mais souvent celles-ci représentent les séquelles d'une phase pneumonique aiguë. Ces lésions séquelles, excavées ou solides, ne donnent qu'exceptionnellement lieu à un essaimage par voie hémato-gène, lymphogène, ou bronchogène. Mais ce risque persiste cependant, et c'est pourquoi de telles lésions doivent être traitées.

III.- Les foyers pulmonaires localisés qui subsistent après la résolution de la pneumonie aiguë sont souvent soumis, six mois au moins après la fin de la phase aiguë, à une chirurgie d'exérèse qui évite les complications ultérieures de dissémina-

tion, mais surtout d'effraction, de constitution de fistules bronchopleurales, de pneumothorax spontané, d'empyème.

IV.- Le principal obstacle à un traitement judicieux de ces mycoses pulmonaires réside dans les difficultés de leur diagnostic différentiel, en particulier avec la tuberculose.

V.- Tous les viscères, le squelette, le système lymphatique, les téguments, peuvent donner lieu à des localisations de coccidioidomycose. On admet cependant que dans 75 pour 100 des cas le siège est pulmonaire, exclusivement, ou associé à d'autres localisations. La forme disséminée, généralisée, avec présence du micro-organisme fungique dans le sang, est rarement observée.

--:--

Vu :
Le Président :
signé : BARIETY

Vu :
Le Doyen :
signé : BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

-: -

R.L. ALZNAUER, C. ROLLE jr, W.F. PIERCE
Analysis of focalized pulmonary granu-
lomas due to coccidioides Immitis
Arch. of Pathol. LIX p. 641-655 juin
1955

R.D. BAKER
Resectable mycotic lesion and acutely
fatal mycosis
Journ. Am. Med. Assoc. CL p. 1579-
1581 20 déc. 1952

J.W. BIRSNER
Roentgenological aspects of pulmonary
coccidioidomycosis
Am. Journ. Roentgenol. LXXII p. 556-
573 octo. 1954

H.A. CHAPNICK
Disseminated coccidioidomycosis
Michigan State Med. Soc. Journ. LI
p. 833-836 juill. 1952

B.H. COTTON, J.W. BIRSNER
Surgical treatment in pulmonary cocci-
dioidomycosis. Preliminary report
of 30 cases
Journ. Thorac. Surg. XX p. 429-442
sept. 1950

- B.H. COTTON, G.A. PAULSEN, J.W. BIRSNER
Surgical considerations in pulmonary
coccidioidomycosis ; report of 100
cases
Annals of Surg. XC p. 101-106 juill.
1955
- A.J. COX, C.E. SMITH
Arrested pulmonary coccidioidal
granuloma
Arch. Path. XXVII p. 717 1939
- J.L. DENNIS, A.E. HANSEN
Coccidioidomycosis in children
Pediatrics XIV p. 481-494 nov. 1954
- J. DYKES, J.K. SEGESMAN, J.W. BIRSNER
Coccidioidomycosis of bone in children
Am. Journ. Dis. Children LXXXV p. 34-42
janv. 1953
- L.W. FALKINBURG
Disseminated coccidioidomycosis.
Report of a case in the New England
area
Journ. Am. Med. Assoc. CL p. 216-217
20 sept. 1952
- M.J. FIESE, S. CHEN, R.H. SORENSSEN
Mycelial forms of coccidioides Immitis
in sputum and tissues of the human host
Ann. Int. Med. XLIII p. 253-270 août
1955
- J.H. FORSEE, R.B. PERKINS
Focalized pulmonary coccidioidomycosis. A surgical disease.
Journ. Am. Med. Assoc. CLV p. 1223-
1227 31 juill. 1954
- S.J. GREER, J.H. FORSEE, H.W. MAHON
The surgical management of pulmonary
coccidioidomycosis in focalized lesions
Journ. Thorac. Surg. XVIII p. 591-604
oct. 1949

J.H. LAMB

Combined therapy in histoplasmosis
and coccidioidomycosis : methyltestos-
terone and meth.-dia-mer-sulfonamides
Arch. Dermat. LXX p. 695-712 déc.1954

J.A. MOORE, J.D. MURPHY, D.E. WARD jr
Lobectomy in coccidioidomycosis
Journ. Thorac. Surg. XVIII p. 484
1949

F.L. MINO

Actinomycoses pulmonaires ; la para-
coccidioidomycose
Vème Congrès Intern. Microbiologie
Rio de Janeiro 24 août 1950

I. SNAPPER, L.A. BAKER, B.D. EDIDIN,
D.S. KUSHNER

The results of 2-hydroxystilbamidine
therapy in disseminated coccidicido-
mycosis
Ann. Int. Med. XLIII p. 271-286
août 1955

L.E. ZIMMERMAN

Demonstration of histoplasma and
coccidioidis in so-called tuberculomas
of lung
Preliminary report on 35 cases
Arch. Int. Med. XCIV p. 690-699
nov. 1954

TABLE DES MATIERES

:-

	Pages
Avant-Propos	17
Les localisations extra-pulmonaires	21
Les localisations pulmonaires	29
Conclusions	43
Bibliographie	45

:-

